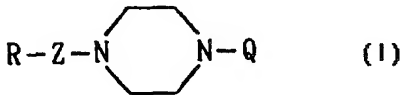




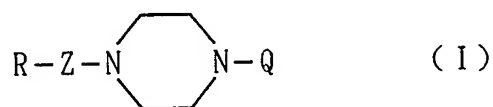
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C08B 37/16, A61K 47/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/24475</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月20日 (20.05.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04896</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月29日 (29.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/305889 1997年11月7日 (07.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 菊池正彦(KIKUCHI, Masahiko) [JP/JP] 長瀬幸彦(NAGASE, Yukihiro) [JP/JP] 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP) 上釜兼人(UKAMA, Kaneto) [JP/JP] 〒862-0938 熊本県熊本市長嶺東2-4-18 Kumamoto, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PIPERAZINE-CYCLODEXTRIN COMPLEXES</p> <p>(54) 発明の名称 ピペラジン類-シクロデキストリン複合体</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Piperazine-cyclodextrin complexes composed of compounds represented by general formula (I) or salts thereof and easily water-soluble cyclodextrin derivatives: (wherein Q is aryl, a heterocyclic group, diarylmethyl or aralkyl each of which may be substituted; R is a nitrogeous heterobicyclic group or phenyl which may be substituted; and Z is C₁-C₃ alkylene, C₂-C₄ alkenylene, C₁-C₃ monohydroxyalkylene, carbonyl, C₁-C₂ alkylene having one carbonyl group at the end of the carbon chain or in the middle thereof, or oxalyl). The complexes are improved in water solubility and stability and lowered in local stimulation, and are useful as remedies for circulatory diseases and brain diseases.</p>		

(57)要約

本発明は、式 (I)



(式中、Qは置換基を有していてもよい、アリール基、複素環基、ジアリールメチル基又はアラルキル基、Rは置換基を有していてもよい、二環性の含窒素複素環基又はフェニル基、Zは炭素数1から3のアルキレン基、炭素数2から4のアルケニレン基、水酸基1個を有する炭素数1から3のアルキレン基、カルボニル原子団、炭素鎖の一端又は中間にカルボニル原子団1個を含む炭素数1から2のアルキレン基又はオキザリル基を表す。)で表される化合物又はその塩と、易水溶性シクロデキストリン誘導体とのピペラジン類-シクロデキストリン複合体に関する。

この複合体は、水への溶解度が向上し、安定性に優れ、しかも局所刺激性が低く、循環器系疾患、及び脳領域の疾患の治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明 細 書

ピペラジン類－シクロデキストリン複合体

本発明は、水への溶解度が向上し、安定性に優れ、しかも局所刺激性が低く、循環器系疾患、及び脳領域の疾患の治療薬として有用なピペラジン類－シクロデキストリン複合体に関する。

背景技術

後記一般式（I）で表されるピペラジン誘導体は、カルモジュリン阻害作用を有し、循環器系疾患、脳領域の疾患の治療薬として有用なことが知られている（特開平7-97364号）。

しかしながら、このピペラジン誘導体（I）は、水への溶解度が低く、注射用製剤とするのが困難であった。また、注射用製剤とした場合であっても、ピペラジン誘導体（I）の濃度が高くなると、その溶血活性や血管透過性により、局所刺激性が生じる傾向があった。更に、光安定性が若干低く、また収容容器の材質によっては、有効成分が容器に吸着し、有効量が低下してしまうという問題があった。

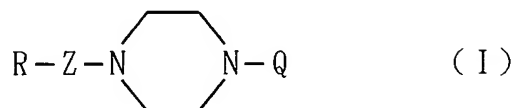
従って、本発明の目的は、水への溶解度が向上し、安定性に優れ、しかも局所刺激性が低いピペラジン類－シクロデキストリン複合体を提供することにある。

発明の開示

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式（I）で表されるピペラジン誘導体と易水溶性シクロデキストリン誘導体とのピペラジン類－シクロデキストリン複合体が、水への溶解度が向上し、安定性に優れ、しかも局所刺激性が低く、循環器系疾患、及び脳領域の疾患の治療薬として有用で

あることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式 (I)



〔式中、Qは、

- (1) アリール基、
- (2) 複素環基、
- (3) ジアリールメチル基、
- (4) アリール基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基、
- (5) 炭素数1から8のアルキル基、又は、
- (6) 炭素数3から8のシクロアルキル基を表すが、ここで、アリール基、複素環基、そしてジアリールメチル基及びアラルキル基中のアリール基は、
 - 1) 炭素数1から6のアルキル基、
 - 2) 炭素数1から6のアルコキシル基、
 - 3) トリフルオロメチル基及び2, 2, 2-トリフルオロエチル基、
 - 4) トリフルオロメトキシル基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、
 - 5) 炭素数1から6のアルキルチオ基、
 - 6) 炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、
 - 7) 炭素数1から6のアルキルスルホニル基、
 - 8) 炭素数1から6のアルキル基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、
 - 9) 炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、
 - 10) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、
 - 11) アミノ基、

- 12) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、
- 13) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基、
- 14) 水酸基、
- 15) ハロゲン原子、
- 16) 炭素数 2 から 6 のパーフルオロアルキル基、
- 17) シアノ基、
- 18) ニトロ基、
- 19) カルボキシル基、
- 20) 炭素数 1 から 6 のアルコキシル基と、カルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、
- 21) テトラゾリル基、
- 22) スルファモイル基、
- 23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基、
- 24) モルホリノスルホニル基、
- 25) ピペラジノスルホニル基、
- 26) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペラジノスルホニル基、
- 27) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を有する 4-(ジアルキルアミノ)ピペリジノ基、
- 28) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基、及び、
- 29) 4-アミノピペリジノ基、からなる群の置換基から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい。

Rは、

- (i) 二環性の含窒素複素環基、又は、
- (ii) フェニル基を表すが、ここで、該含窒素複素環基は、6員環と5員環が縮合した構造であって、窒素原子は5員環部分に存在してその数は1又は2であり、

この窒素原子を有する環は芳香環であっても、また飽和環であってもよく、窒素原子を含む環が飽和されている場合にはケトン部分を含んでいてもよい。また、

(i) の二環性複素環基の 5 員環部分及び (ii) のフェニル基は、

(a a) 炭素数 1 から 6 のアルキル基、

(a b) 置換基を有していてもよいフェニル基、

(a c) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジル基、

(a d) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイル基、

(a e) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジルカルボニル基、

(a f) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイルメチル基、

(a g) フェニル基部分に置換基を有していてもよい α -ヒドロキシベンジル基、

(a h) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基（ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。））、

(a i) 異原子として窒素原子 1 個と、第 2 の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基（ここで、第 2 の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。））、

(a j) 異原子として窒素原子 2 個と、第 3 の異原子として、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基（ここで、第 3 の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子もしくは炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。））、

(a k) 窒素原子 1 個又は 2 個を含み、置換基を有していてもよい 6 員環の芳香族複素環基、

(a l) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子又は炭素数1から6のアルキル基を有する。）、

(a m) 異原子として窒素原子1個と、第2の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、第2の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。）、

(a n) 異原子として窒素原子2個と、第3の異原子として、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、第3の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。）、

(a o) 窒素原子1個又は2個を含み、置換基を有していてもよい6員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基、

(a p) 水酸基1個を有する炭素数2から3のアルキレン基と、置換基を有していてもよいフェニル基とから構成されるフェニルヒドロキシアルキル基、

(a q) 2-フェニルエチニル基（このフェニル基は置換基を有していてもよい。）、

(a r) テトラゾリル基、

(a s) モルホリノ基、

(a t) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、

(a u) テトラゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるテトラゾリルアルキル基（ここでアルキレン基はテトラゾリル基の炭素原子又は窒

素原子において結合している。）、

(a v) モルホリノ基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるモルホリノアルキル基、

(a w) 4-アルコキシカルボニルシクロヘキシル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1～6のものである。）、

(a x) アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1から6のものである。）、

(a y) アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1から6のものである。）と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基、

(a z) 1-アルキルインドール-2-イル基（ここでアルキル基は炭素数1から6のもので、インドールは更に置換基を有していてもよい。）、

(b a) ピロリドン-1-イル基、

(b b) 2-グアニジノチアゾリル基、

(b c) 2-グアニジノチアゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される（2-グアニジノチアゾリル）-アルキル基、

(b d) 置換基を有していてもよい1, 4-ジヒドロピリジル基、

(b e) 炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノ基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-アルキルピペラジノアルキル基、

(b f) 4-（モルホリノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-（モルホリノスルホニル）フェニルアルキル基、

(b g) 4-（ピペラジノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-（ピペラジノスルホニル）フェニルアルキル基、

(b h) 炭素数1から6のアルキル基を有する4-（4-アルキルピペラジノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-

(ピペラジノスルホニル) フェニルアルキル基、

(b i) 炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基、

(b j) カルボキシル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成されるカルボキシアルキル基、

(b k) 炭素数 1 から 6 のアルキル基 2 個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4-(4-ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される〔4-(4-ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル〕アルキル基、

(b l) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4-(4-モノアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される 4-(4-モノアルキルアミノピペリジノ) フェニルアルキル基、

(b m) 4-アミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4-(4-アミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される〔4-(4-アミノピペリジノ) フェニル〕アルキル基、

(b n) 炭素数 1 から 6 のアルキル基 2 個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4-ジアルキルアミノピペリジノ) アルキル基、

(b o) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4-モノアルキルアミノピペリジノ) アルキル基、

(b p) 4-アミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成

される（４－アミノピペリジノ）アルキル基、及び、

（b q）水素原子、からなる群の置換基から選ばれる置換基Gによって置換されている。ここで、a a. からa p. で示される置換基群の置換基に関して置換基を有していてもよいとは、

- 1) 炭素数1から6のアルキル基、
- 2) 炭素数1から6のアルコキシル基、
- 3) トリフルオロメチル基及び2, 2, 2-トリフルオロエチル基、
- 4) トリフルオロメトキシル基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、
- 5) 炭素数1から6のアルキルチオ基、
- 6) 炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、
- 7) 炭素数1から6のアルキルスルホニル基、
- 8) 炭素数1から6のアルキル基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、
- 9) 炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、
- 10) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、
- 11) アミノ基、
- 12) 炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、
- 13) 各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基、
- 14) 水酸基、
- 15) ハロゲン原子、
- 16) 炭素数2から6のパーフルオロアルキル基、
- 17) シアノ基、
- 18) ニトロ基、
- 19) カルボキシル基、
- 20) 炭素数1から6のアルコキシル基と、カルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、

- 21) テトラゾリル基、
- 22) スルファモイル基、
- 23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基、
- 24) モルホリノスルホニル基、
- 25) ピペラジノスルホニル基、
- 26) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペラジノスルホニル基、
- 27) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を有する 4-(ジアルキルアミノ)ピペラジノ基、
- 28) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基、及び、
- 29) 4-アミノピペリジノ基、からなる群の置換基から選ばれる 1 以上の置換基を有する場合をいう。

また、(i) の二環性複素環基の 6 員環部分又は (ii) のフェニル基は、1 個又は複数個の炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキレン基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、炭素数 2 から 7 のアルカノイルオキシ基、炭素数 2 から 7 のアルカノイルアミノ基、アミノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基、水酸基、ハロゲン原子、炭素数 2 から 6 のパーフルオロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基とカルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、テトラゾリル基、スルファモイル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、モルホリノスルホニル基、ピペラジノスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペ

ラジノスルホニル基、各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基、又は、4-アミノピペリジノ基を有していてもよい。

Zは、

- (1) 炭素数 1 から 3 のアルキレン基、
- (2) 炭素数 2 から 4 のアルケニレン基、
- (3) 水酸基 1 個を有する炭素数 1 から 3 のアルキレン基、
- (4) カルボニル原子団、
- (5) 炭素鎖の一端又は中間にカルボニル原子団 1 個を含む炭素数 1 から 2 のアルキレン基、又は、
- (6) オキザリル基、を表す。]

で表されるピペラジン誘導体又はその塩と、易水溶性シクロデキストリン誘導体とのピペラジン類-シクロデキストリン複合体を提供するものである。

また、本発明は、当該ピペラジン類-シクロデキストリン複合体を含有する注射用製剤を提供するものである。

更に、本発明は、当該ピペラジン類-シクロデキストリン複合体を有効成分とする循環器系疾患治療剤、脳疾患治療剤、脳保護剤を提供するものである。

また、本発明は、当該ピペラジン類-シクロデキストリン複合体の医薬としての使用を提供するものである。

さらに、本発明は、当該ピペラジン類-シクロデキストリン複合体を投与することを特徴とする循環器系疾患及び脳疾患の処置方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

図 1 は、実施例 2 において、各濃度の β -シクロデキストリンを添加した場合の溶血活性を示す図である。図 2 は、実施例 3 において、各濃度の SBE 7- β

—CDを添加した場合の血管透過性（色素漏出部面積）を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられるピペラジン誘導体は、前記一般式（I）で表され、ピペラジンの一方の窒素原子にQで表される部分構造を有し、もう一方の窒素原子にはRで表される構造部分が、結合部分であるZを介して結合している構造を有している。

ここで部分構造Qは、（1）アリール基、（2）複素環基、（3）ジアリールメチル基、（4）アリール基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基、（5）炭素数1から8のアルキル基、又は（6）炭素数3から8のシクロアルキル基、から選ばれる構造の置換基である。

ここでアリール基は、芳香族化合物から導かれる置換基であり、例えばフェニル基やナフチル基が代表的なものである。複素環化合物にも芳香族化合物が存在するが、本発明においては特に芳香族炭化水素化合物から導かれる置換基を意味する。

複素環基は、複素環化合物から導かれる置換基である。複素環化合物のうち本発明において好ましいのは含窒素複素環化合物である。含窒素複素環化合物でも芳香族、部分飽和、飽和等があるが、その中でも芳香族複素環であるものが好ましい。含窒素芳香族複素環化合物としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、ピリドピリジン類、カルバゾール、カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン等を挙げることができ、これらから導かれる置換基を本発明化合物は有することができる。これらの置換基のうちでは、ピリジル基、ピリミジル基及びイソキノリル基が好ましい。

また、含窒素複素環置換基以外でも酸素原子、硫黄原子を含む複素環置換基で

あってもよい。この場合でも、飽和、部分飽和そして芳香族のいずれもが可能である。例えば、チエニル、ベンゾチエニル、フリル、フラニル、ベンゾフラニル、クロメニル等であってもよい。これらのうちではベンゾフラニル基、あるいはジヒドロベンゾフラニル基等が好ましい。

この他、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジニル等の如く異原子が複数種存在する置換基でもよい。

ジアリールメチル基は、メチル基の水素原子のうちの2個がアリール基2個と置き換わった構造の置換基であるが、アリール基としては先に述べたものでよい。ジアリールメチル基の最も代表的なものはジフェニルメチル基である。

アリール基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基は、先に述べたアリール基にアルキレン基の一端が結合した構造の置換基である。代表的なものとしてはベンジル基、フェネチル基等である。

アルキル基は炭素数が1から8のものでよいが、直鎖状であっても分枝状であってもよい。

環状アルキル基は、炭素数3から8のものでよく、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基である。

以上述べた、アリール基、複素環基、ジアリールメチル基、炭素数1から8のアルキル基、炭素数3から8のシクロアルキル基、そしてアリール基と炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基の各置換基は、更に種々の置換基によって置換されていてもよい。特に、アリール基、複素環基、そしてジアリールメチル基のアリール基が置換基を有していてもよい。このような置換基としては、次の1)～29)の置換基の群から選ばれるものである。

1) アルキル基は、炭素数1から6のもので、直鎖状であっても分枝状であってもよい。更に炭素数が3以上の場合には環状アルキル基であってもよい。

2) アルコキシル基は、炭素数が1から6のものであるが上記のアルキル基と酸素原子から構成されたものでよく、すなわちアルキル部分は、直鎖状、分枝状及

び環状のいずれでもよい。

3) トリフルオロメチル基及び2, 2, 2-トリフルオロエチル基。

4) トリフルオロメトキシル基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基。

5) アルキルチオ基は、炭素数が1から6である上記のアルキル基と硫黄原子から構成されたものでよく、アルキル部分は、直鎖状、分枝状及び環状のいずれでもよい。「アルキル-S-」の構造を有している。

6) アルキルスルフィニル基は、上記のアルキルチオ基の硫黄原子が酸素原子1個によって酸化されて生ずる置換基で、「アルキル-SO-」の構造を有している。

7) アルキルスルホニル基は、上記のアルキルチオ基の硫黄原子が酸素原子2個によって酸化されて生ずる置換基で、「アルキル-SO₂-」の構造を有している。

8) アルカノイル基は、脂肪族カルボン酸のカルボン酸部分から水酸基を除去して生ずる構造の置換基である。「アルキル-CO-」の構造を有している。

9) アルカノイルオキシ基は、上記のアルカノイル基に酸素原子が付加した構造、又は脂肪族カルボン酸のカルボン酸部分から水素原子を除去した構造の置換基である。「アルキル-CO-O-」の構造を有している。

10) アルカノイルアミノ基は、アミノ基の2個の水素原子のうちの一方がアルカノイル基に置き換わった構造を有している。「アルキル-CO-NH-」の構造を有している。

11) アミノ基。

12) モノアルキルアミノ基は、アミノ基の2個の水素原子のうちの一方がアルキル基となった構造であり、13) ジアルキルアミノ基は、アミノ基の水素原子の両方がアルキル基となった構造を有している。

14) 水酸基。

15) ハロゲン原子。

- 16) パーフルオロアルキル基は、アルキル基の水素原子が全てフッ素分子に置き換わった構造であり、直鎖状、分枝状又は環状構造を有している。
- 17) シアノ基。
- 18) ニトロ基。
- 19) カルボキシル基。
- 20) アルコキシルカルボニル基は、アルキル基とカルボニル基が酸素原子を介して結合した構造であるが、そのアルキル基部分は直鎖状、分枝状又は環状のいずれでもよい。「アルキル- $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ 」の構造を有している。
- 21) テトラゾリル基は、5員環の複素環置換基である。
- 22) スルファモイル基。
- 23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基は、 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}$ の構造を有し、ここで、 q が1から3のものである。なお、2個の酸素原子の結合する炭素原子は隣接する炭素原子である。
- 24) モルホリノスルホニル基は次「モルホリノ（即ち、4-モルホニル基）- SO_2 -」で表される構造を有している。
- 25) ピペラジノスルホニル基は「（1-ピペラジニル）- SO_2 -」で表される構造を有している。
- 26) 4-アルキルピペラジノスルホニル基は「（4-アルキル-1-ピペラジニル）- SO_2 -」で表される構造を有し、ピペラジニル基の4位のアルキル基は炭素数1から6のアルキル基である。
- 27) 4-（ジアルキルアミノ）ピペリジノ基は「4-ジアルキルアミノ-1-ピペリジニル」で表される構造を有し、ピペラジニル基の4位のジアルキルアミノ基は各々が独立に炭素数1から6であるアルキル基を有している。
- 28) 4-（モノアルキルアミノ）ピペリジノ基は「4-モノアルキルアミノ-1-ピペリジニル」で表される構造を有し、ピペラジニル基の4位のモノアルキルアミノ基は炭素数1から6のアルキル基を有するものである。

29) 4-アミノピペリジノ基はピペリジニル基の4位にアミノ基を有している。

以上の置換基で構成された置換基の群から選ばれる置換基の数は1以上であってよく、2以上の場合にはその種類は単一種であってもよく、また複数種から選ばれていてもよい。

更に、これらの置換基群から選ばれる置換基は、Qに含まれる置換基のうちのアルキル基及び環状アルキル基上にあってもよい。

ピペラジン誘導体(I)中のピペラジン環のもう一方の窒素原子には、(1)炭素数1から3のアルキレン基、(2)炭素数2から4のアルケニレン基、(3)水酸基1個を有する炭素数1から3のアルキレン基、(4)カルボニル原子団、(5)炭素鎖の一端又は中間にカルボニル原子団1個を含む炭素数1から2のアルキレン基、又は、(6)オキサリル基のZ部分を介して、(1)二環性の含窒素複素環基、又は、(2)フェニル基のR部分が置換している。

Z部分のアルキレン基は、下記構造式中、

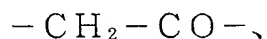
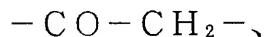


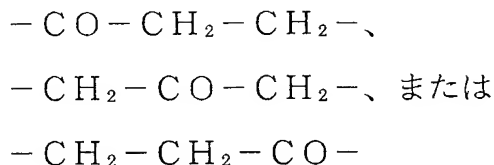
rが1から3のものであり、アルケニレン基は、炭素数2から4のアルキレン基のうち、炭素炭素間の結合の1個が二重結合であるものであり、その二重結合の位置は末端でも中間であってもよい。

水酸基1個を有する炭素数1から3のアルキレン基は、炭素数1から3のアルキレン基の炭素原子の1個が水酸基を有しているものであるが、その水酸基の位置は特に制限はなく末端であっても中間であってもよい。

カルボニル原子団(又はカルボニル基)は、「 $-CO-$ 」で表される構造を有している。

炭素鎖の一端又は中間にカルボニル原子団1個を含む炭素数1から2のアルキレン基とは、





のいずれかの構造である。

オキサリル基は、「 $-\text{CO}-\text{CO}-$ 」の構造を有している。

Rで表される部分構造は、(i) 二環性の含窒素複素環基、又は(ii) フェニル基である。

このうち二環性の複素環基は、(1) 6員環と5員環が縮合した環状構造を有し、(2) 窒素原子は5員環部分に存在して、かつその数は1又は2であり、(3) この窒素原子を含む環は芳香環であっても、また飽和環であてもよく、(4) 窒素原子を含む環が飽和されている場合にはケトン部分を含んでいてもよい、という構造上の特徴を有するものである。

具体的には、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾ[d]イミダゾールから導かれる置換基である。また、核間に窒素原子が存在するインドリジン、ベンゾ[a]ピラゾール、ベンゾ[e]ピラゾール、ベンゾ[a]イミダゾール、ベンゾ[e]イミダゾール等から導かれる置換基も含まれる。一方、これらの複素環置換基はその5員環部分に含まれる窒素原子上又は炭素原子上において先に述べた結合部分であるZと結合している。

このような複素環置換基として更に具体的には、インドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、2,3-ジヒドロインドール-1-イル、2,3-ジヒドロインドール-2-イル、2,3-ジヒドロインドール-3-イル、3H-インドール-2-イル、3H-インドール-3-イル、2-オキシインドール-1-イル、2-オキシインドール-3-イル、インダゾール-1-イル、インダゾール-3-イル、2,3-ジヒドロインダゾール-1-イル、2,3-ジヒドロインダゾール-2-イル、2,3-ジヒドロインダゾール-3-イル、3H-インダゾール-3-イル、2,3-ジヒドロ-3-オキシインダ

ゾール-1-イル、2, 3-ジヒドロ-3-オキソインダゾール-2-イル、イソインドール-1-イル、イソインドール-2-イル、イソインドール-3-イル、1, 3-ジヒドロイソインドール-1-イル、1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル、1, 3-ジヒドロイソインドール-3-イル、1, 3-ジヒドロ-3-オキソイソインドール-1-イル、1, 3-ジヒドロ-3-オキソイソインドール-2-イル、1, 3-ジヒドロ-1-オキソイソインドール-2-イル、1, 3-ジヒドロ-1-オキソイソインドール-3-イル、ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル、ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ〔d〕イミダゾール-2-イル、2, 3-ジヒドロ-2-オキソベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イルを挙げることができる。

Rで表される部分構造の、二環性の含窒素複素環基、又はフェニル基上には次に示す置換基の群から選ばれる置換基Gを有している。これらの置換基の結合位置は、Rがフェニル基である場合にはフェニル基がZ部分と結合している炭素原子に隣接した炭素原子上（すなわち、オルト位）が特に好ましい。また、R部分が複素環置換基である場合には、窒素原子を含む5員環部分に置換しているのが好ましい。この場合、窒素原子上でも炭素原子上でもよい。

(a a) 炭素数1から6のアルキル基。環状、直鎖状、分枝状のいずれでもよい。

(a b) 置換基を有していてもよいフェニル基。

(a c) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジル基。

(a d) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイル基。

(a e) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジルカルボニル基。

(a f) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイルメチル基。

(a g) フェニル基部分に置換基を有していてもよい α -ヒドロキシベンジル基。

(a h) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基（ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒

素原子は、水素原子若しくは炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。)。例えば、ピロリル基、フリル基、又はチエニル基である。二環性含窒素複素環基又はフェニル基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a i) 異原子として窒素原子 1 個と、第 2 の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基（ここで、第 2 の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。)。例えば、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基等を挙げることができる。二環性含窒素複素環基又はフェニル基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a j) 異原子として窒素原子 2 個と、第 3 の異原子として、窒素原子、酸素原子、又硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基（ここで、第 3 の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。)。1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 3-チアジアジル基、1, 2, 4-チアジアジル基、1, 2, 5-チアジアジル基、1, 3, 4-チアジアジル基、1, 2, 3-オキサジアジル基、1, 2, 4-オキサジアジル基、1, 2, 5-オキサジアジル基、1, 3, 4-オキサジアジル基等である。二環性含窒素複素環基又はフェニル基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a k) 窒素原子 1 個又は 2 個を含み、置換基を有していてもよい 6 員環の芳香族複素環基。ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、又はピラジニル基である。二環性含窒素複素環基又はフェニル基へのこれらの結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a 1) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子又は炭素数1から6のアルキル基を有する）。例えば、ピロリル-メチル-エチル又はプロピル基、チエニル-メチル-エチル、又はプロピル基、フリル-メチル、エチル、又はプロピル基である。複素環部分のアルキレン基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a m) 異原子として窒素原子1個と、第2の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、第2の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。）。ピラゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基、イミダゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基、チアゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基、オキサゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基である。複素環部分のアルキレン基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a n) 異原子として窒素原子2個と、第3の異原子として、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基（ここで、第3の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。）。1, 2, 3-トリアゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 4-トリアゾリル-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 3-チアジアジール-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 4-チアジアジール-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 5-チアジアジール-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 3, 4-チアジアジール-メチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 3-オキサジア

ジルーメチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 4-オキサジアジルーメチル、エチル、又はプロピル基、1, 2, 5-オキサジアジルーメチル、エチル、又はプロピル基、1, 3, 4-オキサジアジルーメチル、エチル、又はプロピル基等である。複素環部分のアルキレン基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a o) 窒素原子1個又は2個を含み、置換基を有してよい6員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基、ピリジルーメチル、エチル、又はプロピル基、ピリダジニルーメチル、エチル、又はプロピル基、ピリミジルーメチル、エチル、又はプロピル基、又はピラジニルーメチル、エチル、又はプロピル基等である。複素環部分のアルキレン基への結合部位は、これらにおいて可能な部位の全てである。

(a p) 水酸基1個を有する炭素数2から3のアルキレン基と、置換基を有していてもよいフェニル基とから構成されるフェニルヒドロキシアルキル基。1-ヒドロキシ-2-フェニルエチル、2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル、2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル等である。

(a q) 2-フェニルエチニル基（このフェニル基は置換基を有していてもよい。）

(a r) テトラゾリル基。

(a s) モルホリノ基。

(a t) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基。

(a u) テトラゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるテトラゾリルアルキル基（ここでアルキレン基はテトラゾリル基の炭素原子又は窒素原子において結合している。）。テトラゾリルーメチル、エチル、又はプロピル基である。

(a v) モルホリノ基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるモル

ホリノアルキル基。モルホリノ－メチル、エチル、又はプロピル基である。

(a w) アルコキシカルボニルシクロヘキシル基（ここで、アルコキシル基は炭素数 1 から 6 のものである。）。ここでアルコキシカルボニル基と 1 位の結合部分の立体はトランスでもよいがシスであってもよい。またアクシアル結合でもエクアトリアル結合のいずれでもよい。

(a x) アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数 1 から 6 のものである。）。

(a y) アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数 1 から 6 のものである。）と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基。アルコキシカルボニル－メチル、エチル、又はプロピル基である。

(a z) 1－アルキルインドール－2－イル基（ここで、アルキル基は炭素数 1 から 6 のもので、インドールは更に置換基を有していてもよい。）。

(b a) ピロリドン－1－イル基。オキソ部分の位置は 2－又は 3－である。

(b b) 2－グアニジノチアゾリル基。

(b c) 2－グアニジノチアゾリル基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成される（2－グアニジノチアゾリル）－アルキル基。

(b d) 置換基を有していてもよい 1, 4－ジヒドロピリジル基。置換基としては、アルキル基、カルボキシル基等を挙げることができる。例えば、2, 6－ビス（メトキシカルボニル）－3, 5－ジメチル－1, 4－ジヒドロピリジル基を挙げることができる。

(b e) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4－アルキルピペラジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される 4－アルキルピペラジノアルキル基。

(b f) 4－（モルホリノスルホニル）フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される 4－（モルホリノスルホニル）フェニルアルキル基。

(b g) 4- (ピペラジノスルホニル) フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4- (ピペラジノスルホニル) フェニルアルキル基。

(b h) 炭素数1から6のアルキル基を有する4- (4-アルキルピペラジノスルホニル) フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4- (ピペラジノスルホニル) フェニルアルキル基。

(b i) 炭素数2から7のアルコキシカルボニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基。

(b j) カルボキシル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるカルボキシアルキル基。

(b k) 炭素数1から6のアルキル基2個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの4位に有する4-ジアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の4位に結合した4- (4-ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4- (4-ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル〕アルキル基。

(b l) 炭素数1から6のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの4位に有する4-モノアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の4位に結合した4- (4-モノアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4- (4-モノアルキルアミノピペリジノ) フェニルアルキル基。

(b m) 4-アミノピペリジノ基がフェニル基の4位に結合した4- (4-アミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4- (4-アミノピペリジノ) フェニル〕アルキル基。

(b n) 炭素数1から6のアルキル基2個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの4位に有する4-ジアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される(4-ジアルキルアミノピペリジノ) アルキル基。

(b o) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4-モノアルキルアミノピペリジノ) アルキル基。

(b p) 4-アミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4-アミノピペリジノ) アルキル基。

(b q) 水素原子

これらの置換基群に記載されている置換基に関して「置換基を有していてもよい」とは、以下に記載されている置換基の群から選ばれる置換基を有することもあるという意味である。以下の置換基の群から選ばれる置換基の数は 1 以上であってよく、2 以上の場合にはその種類は単一種であってもよく、また複数種から選ばれていてもよい。

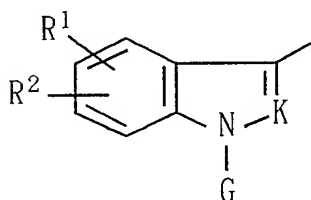
- 1) 炭素数 1 から 6 のアルキル基、
- 2) 炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、
- 3) トリフルオロメチル基及び 2, 2, 2-トリフルオロエチル基、
- 4) トリフルオロメトキシル基及び 2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、
- 5) 炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、
- 6) 炭素数 1 から 6 のアルキルスルフィニル基、
- 7) 炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、
- 8) 炭素数 1 から 6 のアルキル基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、
- 9) 炭素数 2 から 7 のアルカノイルオキシ基、
- 10) 炭素数 2 から 7 のアルカノイルアミノ基、
- 11) アミノ基、
- 12) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、
- 13) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基、

- 14) 水酸基、
- 15) ハロゲン原子、
- 16) 炭素数 2 から 6 のパーフルオロアルキル基、
- 17) シアノ基、
- 18) ニトロ基、
- 19) カルボキシル基、
- 20) 炭素数 1 から 6 のアルコキシル基と、カルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、
- 21) テトラゾリル基、
- 22) スルファモイル基、
- 23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基、
- 24) モルホリノスルホニル基、
- 25) ピペラジノスルホニル基、
- 26) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペラジノスルホニル基、
- 27) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を有する 4-(ジアルキルアミノ)ピペリジノ基、
- 28) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基、
- 29) 4-アミノピペリジノ基。

また、(i) の二環性複素環基の 6 員環部分又は (ii) のフェニル基は、1 個又は複数個の炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、炭素数 1 から 6 のアルキルチオ基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルフィニル基、炭素数 1 から 6 のアルキルスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキレン基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、炭素数 2 から 7 のアルカノイルオキシ基、炭素数 2 から 7 のア

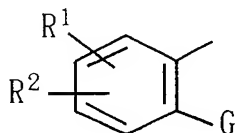
ルカノイルアミノ基、アミノ基、炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基、水酸基、ハロゲン原子、炭素数2から6のパーフルオロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、炭素数1から6のアルコキシ基とカルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、テトラゾリル基、スルファモイル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、モルホリノスルホニル基、ピペラジノスルホニル基、炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基、各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基を4位に有する4-ジアルキルアミノピペリジノ基、炭素数1から6のアルキル基を有する4-モノアルキルアミノピペリジノ基、又は、4-アミノピペリジノ基を有していてもよい。

置換基Rのうち、含窒素二環性複素環基としては次式、



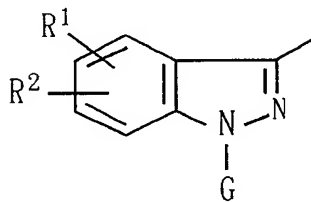
(式中、置換基Gは前記の定義に等しく、 R^1 及び R^2 は各々独立に、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、炭素数1から6のアルキレン基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、アミノ基、炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基、水酸基、ハロゲン原子、炭素数2から6のパーフルオロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カル

ボキシル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシル基とカルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、テトラゾリル基、スルファモイル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、モルホリノスルホニル基、ピペラジノスルホニル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペラジノスルホニル基、各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基、炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基、又は、4-アミノピペリジノ基を表し、また K は N (窒素原子)、C (炭素原子) 又は C=O (カルボニル基) を表す、なお、置換基 G はインダゾールの 2 位に存在していてもよい。) で表される構造のもの、そしてフェニル基としては次式、



(式中、R¹、R² 及び G は先の定義に等しい。) で表される構造のものを例示することができる。

含窒素二環性複素環基のうち好ましい構造のものは次式、



で表されるものを挙げることができる (なお、置換基 G はインダゾールの 2 位に存在していてもよい。)。なお、置換基 R としてはインダゾール構造又はフェニル基構造のものが好ましいが、これらのうちではインダゾール構造のものがより好ましい。

置換基 R がインダゾールの場合において、置換基 R 上に存在する置換基 G として好ましいものは、すでに置換基 G として定義されたもののうちから選ばれる以

下の群に含まれるものである。

- ・炭素数 1 から 6 のアルキル基。
- ・置換基を有していてもよいフェニル基。
- ・フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイル基。
- ・フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジルカルボニル基。
- ・フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイルメチル基。
- ・フェニル基部分に置換基を有していてもよい α -ヒドロキシベンジル基。
- ・置換基を有していてもよく、窒素原子 1 又は 2 を含む 6 員環の芳香族複素環基。
- ・窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成される複素環置換基アルキレン基。
- ・窒素原子 1 個を含み、第 2 の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・窒素原子 2 個を含み、第 2 の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい 5 員環の芳香族複素環基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・置換基を有していてもよく、窒素原子 1 又は 2 を含む 6 員環の芳香族複素環基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・置換基を有していてもよいフェニル基と、水酸基 1 個によって置換されている炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成されるフェニルヒドロキシアルキル基。
- ・置換基を有していてもよいフェニル基を有する 2-フェニルエテニル基。
- ・炭素数 2 から 7 のアルカノイルアミノ基。
- ・テトラゾリル基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成されるテトラゾリルアルキル基（ここでアルキレン基はテトラゾリル基の炭素原子又は窒素原子上で結合している。）。

- ・ モルホリノ基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるモルホリノアルキル基。
- ・ 炭素数1から6のアルコキシル基、カルボニル基及び炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基。
- ・ 炭素数1から6のアルキル基を、置換基を有していてもよいインドールの1位に有する1-アルキルインドール-2-イル基。
- ・ 置換基を有していてもよいピロリドン-2-イル基。
- ・ 2-グアニジノチアゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される(2-グアニジノチアゾリル)アルキル基。
- ・ 炭素数1から6のアルキル基をピペラジノ基の4位に有する4-アルキルピペラジノ基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される(4-アルキルピペラジノ)アルキル基。
- ・ モルホリノスルホニル基をフェニル基の4位に有する4-(モルホリノスルホニル)フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-(モルホリノスルホニル)フェニル〕アルキル基。
- ・ ピペラジノスルホニル基をフェニル基の4位に有する4-(ピペラジノスルホニル)フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-(ピペラジノスルホニル)フェニル〕アルキル基。
- ・ 炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基がフェニル基の4位に置換した4-(4-アルキルピペラジノスルホニル)フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-(4-アルキルピペラジノスルホニル)フェニル〕アルキル基。
- ・ 炭素数1から6のアルコキシル基と、カルボニル基、及び炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基。
- ・ カルボキシル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるカルボキシアルキル基。

・各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に置換した 4-(4-ジアルキルアミノピペリジノ)フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される〔4-(4-ジアルキルアミノピペリジノ)フェニル〕アルキル基。

・炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に置換した 4-(4-モノアルキルアミノピペリジノ)フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される〔4-(4-モノアルキルアミノピペリジノ)フェニル〕アルキル基。

・アミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-アミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に置換した 4-(アミノピペリジノ)フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される〔4-(4-アミノピペリジノ)フェニル〕アルキル基。

・各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-ジアルキルアミノピペリジノ基、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される(4-ジアルキルアミノピペリジノ)アルキル基。

・炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-モノアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される(4-モノアルキルアミノピペリジノ)アルキル基。

・アミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4-アミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される(4-アミノピペリジノ)アルキル基。

・置換基を有していてもよいフェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成されるフェニルアルキル基。

・水素原子。

そしてこれらのうちで更に好ましいものは以下の群に含まれるものである。

- ・窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・窒素原子1個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・窒素原子2個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・置換基を有していてもよく、窒素原子1又は2を含む6員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・テトラゾリルアルキル。
- ・（2-グアニジノチアゾリル）アルキル基。
- ・置換基を有していてもよい1, 4-ジヒドロピリジル基。
- ・〔4-（モルホリノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・〔4-（ピペラジノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・〔4-（4-アルキルピペラジノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・アルコキシカルボニルアルキル基。
- ・カルボキシアルキル基。
- ・〔4-（4-ジアルキルアミノピペリジノ）フェニル〕アルキル基。
- ・〔4-（4-モノアルキルアミノピペリジノ）フェニル〕アルキル基。
- ・〔4-（4-アミノピペリジノ）フェニル〕アルキル基。
- ・（4-ジアルキルアミノピペリジノ）アルキル基。
- ・（4-モノアルキルアミノピペリジノ）アルキル基。
- ・（4-アミノピペリジノ）アルキル基。
- ・フェニルアルキル基。

- ・水素原子。

置換基Rがインダゾール基を含む場合において、置換基R上の置換基Gとして特に好ましいものは複素環基置換アルキル基又はフェニルアルキル基である。なお、置換基Gが水素原子である化合物も強いカルモジュリン阻害作用を示し好ましい化合物のひとつである。

置換基Rがインダゾールを含む場合において、置換基Gとして好ましいものはアリール基と炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基である。このアラルキル基に含まれるアリール基としては芳香族炭化水素化合物から導かれる置換基だけではなく、芳香族複素環化合物から導かれる複素環基もが含まれる。ここでいうアラルキル基としては例えば以下のものを挙げることができる。

- ・ α -ヒドロキシベンジル基。
- ・窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・窒素原子1個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・窒素原子2個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・置換基を有していてもよく、窒素原子1又は2を含む6員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環基置換アルキル基。
- ・置換基を有していてもよいフェニル基と、水酸基1個によって置換されている炭素数2から3のアルキレン基とから構成されるフェニルヒドロキシアルキル基。
- ・置換基を有していてもよいフェニル基を有する2-フェニルエテニル基。

- ・テトラゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるテトラゾリルアルキル基（ここでアルキレン基はテトラゾリル基の炭素原子又は窒素原子上で結合している。）。
- ・モルホリノ基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるモルホルノアルキル基。
- ・2-グアニジノチアゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される（2-グアニジノチアゾリル）アルキル基。
- ・モルホリノスルホニル基をフェニル基の4位に有する4-（モルホリノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-（モルホリノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・ピペラジノスルホニル基をフェニル基の4位に有する4-（ピペラジノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-（ピペラジノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基がフェニル基の4位に置換した4-（4-アルキルピペラジノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-（4-アルキルピペラジノスルホニル）フェニル〕アルキル基。
- ・各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキル基をピペリジンの4位に有する4-ジアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の4位に置換した4-（4-ジアルキルアミノピペリジノ）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-（4-ジアルキルアミノピペリジノ）フェニル〕アルキル基。
- ・炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの4位に有する4-モノアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の4位に置換した4-（4-モノアルキルアミノピペリジノ）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-（4-モノアルキルアミノピペリジノ）フェニル〕アルキル基。

ニル〕アルキル基。

- ・アミノ基をピペリジンの4位に有する4-アミノピペリジノ基がフェニル基の4位に置換した4-(アミノピペリジノ)フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される〔4-(4-アミノピペリジノ)フェニル〕アルキル基。

- ・置換基を有していてもよいフェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるフェニルアルキル基。

このようなアルキル基のうちではアルキレン基の炭素数の1又は2のものが好ましい。そして炭素数1又は2のものの中では、炭素数1のものがより好ましいものである。すなわちアリールメチル基がより好ましい。先にも述べたように、このアリール基には炭化水素系のものだけではなく複素環系のものが含まれる。

置換基Rがインダゾールを含む場合においてこのインダゾール上には置換基が存在していてもよいが、すでに述べたこのような置換基のうち好ましい置換基は以下の群のものを挙げることができる。

- ・炭素数1から6のアルコキシル基。
- ・トリフルオロメトキシル基。
- ・2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基。
- ・炭素数1から6のアルキルチオ基。
- ・炭素数1から6のアルキルスルフィニル基。
- ・炭素数1から6のアルキルスルホニル基。
- ・炭素数1から6のアルキル基とカルボニル基とから構成されるアルカノイル基。
- ・炭素数2から7のアルカノイルアミノ基。
- ・炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基。
- ・各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基。
- ・水酸基。

- ・ハロゲン原子。
- ・カルボキシル基。
- ・炭素数 1 から 6 のアルコキシル基とカルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基。
- ・テトラゾリル基。
- ・スルファモイル基。
- ・メチレンジオキシ基。
- ・エチレンジオキシ基。
- ・モルホリノスルホニル基。
- ・ピペラジノスルホニル基。
- ・炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4 - アルキルピペラジノスルホニル基。
- ・各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基である 4 - (ジアルキルアミノ) ピペリジノ基。
- ・炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4 - (モノアルキルアミノ) ピペリジノ基。
- ・ 4 - アミノピペリジノ基。

これらのうちでより好ましい（置換基 R がインダゾールを含む場合において。）ものは以下の群のものを挙げることができる。

- ・炭素数 1 から 6 のアルコキシル基。
- ・トリフルオロメトキシル基。
- ・ 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシル基。
- ・水酸基。
- ・ハロゲン原子、とりわけフッ素原子。
- ・テトラゾリル基。
- ・スルファモイル基。
- ・メチレンジオキシ基。

- ・エチレンジオキシ基。
- ・モルホリノスルホニル基。
- ・ピペラジノスルホニル基。
- ・炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基。
- ・各々が独立に炭素数1から6のアルキル基である4-(ジアルキルアミノ)ピペリジノ基。
- ・炭素数1から6のアルキル基を有する4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基。
- ・4-アミノピペリジノ基。

これらのうちで更に好ましい(置換基Rがインダゾールを含む場合において。)ものとしては、

- ・炭素数1から6のアルコキシル基。
- ・スルファモイル基。
- ・メチレンジオキシ基。
- ・エチレンジオキシ基。

を挙げることができる。

一方、置換基Rがフェニル基である場合に、すでに記載した置換基Gに含まれるもののうちで、このフェニル基上の置換基Gとして好ましいものは以下のものを挙げることができる。

- ・置換基を有していてもよいフェニル基。

窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基。

- ・窒素原子1個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基。
- ・窒素原子2個を含み、第2の異原子として窒素原子、硫黄原子又は酸素原子から選ばれる異原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基。

- ・置換基を有していてもよく、窒素原子 1 又は 2 を含む 6 員環の芳香族複素環基。
- ・テトラゾリル基。
- ・モルホリノ基と、炭素数 1 から 3 のアルキレン基とから構成されるモルホリノアルキル基。
- ・炭素数 1 から 6 のアルキル基を有し更に置換基を有していてもよい 1 - アルキルインドール - 2 - イル基。
- ・置換基を有していてもよい 1, 4 - ジヒドロピリジル基。
- ・2 - グアニジノチアゾリル基。

置換基 R がフェニル基である場合において、この置換基 R 上に存在する置換基 G として好ましいものはアリール基である。そしてこのアリール基は先と同じく、炭化水素系のものだけではなく複素環系のものが含まれるのである。

また置換基 R がフェニル基である場合にこのフェニル基は 1 以上の置換基を有していてもよい。このような置換基として好ましいものは、置換基 R がインダゾールを含んでいる場合に説明したのと同じものが好ましい置換基として挙げることができる。

置換基 R として好ましい構造は 2 個のメトキシル基又はメチレンジオキシ基を有するインダゾール構造又は、2 個のメトキシル基又はメチレンジオキシ基を有するフェニル基構造である。

置換基 Q としてはすでに説明したもののうちではアリール基が好ましい。そしてアリール基としてはフェニル基が好ましい。このフェニル基は 1 以上の置換基を有していてもよい。このフェニル基上に置換基はメタ位にあるのが好ましい（このメタ位はフェニル基がピペラジンに結合する部位を基準にしている。）。このメタ位の置換基としてはハロゲン原子、とりわけ塩素原子、そしてトリフルオロメチル基が好ましい。メタ位の置換基がハロゲン原子である場合にはこのフェニル基は更に第 2 の置換基としてアルキル基を有していてもよい。一方メタ位の置換基がトリフルオロメチル基の場合には更に第 2 の置換基としてアルコキシ

基を有していてもよい。

フェニル基上の置換基としてはメタ位の置換基としては電子吸引性の置換基、そしてこの場合に電子供与性の置換基が第2の置換基としてよいと発明者は考えている。

置換基Rとピペラジンの結合部分であるZについてはすでに説明したものうちではアルキレン基が好ましい。そしてアルキレン基としては炭素数2又は3のものがよく、このうちでは炭素数2のものがより好ましい。

また、ピペラジン誘導体(I)の塩として代表的なものは酸付加塩であるが、この塩を作るために付加する酸は無機酸又は有機酸のいずれであってもよい。無機酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等を挙げることができる。有機酸としては、カルボン酸類やスルホン酸類でよいが、例えば、酢酸、プロピオン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸等、また、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等を挙げることができる。酸付加塩を作る酸の中で人体に有害でないものであれば、ピペラジン誘導体(I)の化合物を塩として人体に使用することができるのはいうまでもない。

一方、ピペラジン誘導体(I)中にカルボキシル基やスルホン基等の酸性の部分構造が含まれる場合、これらと塩基との塩を作ることも可能であることはいうまでもない。

ピペラジン誘導体(I)は上記の塩としての付加物の他に水和物あるいは溶媒和物となってもよい。水和物及び溶媒和物は遊離の式(I)の化合物だけではなく、式(I)の化合物の塩に対しての水和物あるいは溶媒和物となってもよい。更に式(I)で表される化合物の互変異性体も当然に含まれる。

ピペラジン誘導体(I)のうちの好ましいものとしては以下のものを挙げることができる。

・ 3〔2-〔4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル〕エチル〕-5,6-ジメトキシ-1-(3,4-ジメトキシベンジル)-1H-イ

ンダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (4 - イミダゾリルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (4 - イミダゾリルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (2 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)エチル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (4 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル)

エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (4 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - { 2 - { 4 - (3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル } エチル } - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル) エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - { 2 - { 4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル } エチル } - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) エチル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 5, 6 - ジメトキシ - 2 - { { 4, 5 - ジメトキシ - 2 - { 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル } エチル } フェニル } - 1 - メチルインドール又はその塩。

・ 5, 6 - ジメトキシ - 2 - { { 4, 5 - メチレンジオキシ - 2 - { 4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル } エチル } フェニル } - 1 - メチルインドール又はその塩。

・ 1 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - { { 4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) } フェニル } エチル } ピペラジン又はその塩。

・ 1 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - { 2 - { { 4, 5 - メチレンジオキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) } フェニル } エチル } ピペラジン又はその塩。

・ 3 - { 2 - [4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラチジニル] プロピル } - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (4 - イミダゾリルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (4 - イミダゾリルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (2 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (2 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (4 - ピリジルメチル) - 1 H - インダ

ゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (4 - ピリジルメチル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - [2 - [4 - (3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - クロロ - 6 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - [2 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 3 - (2 - (4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 1 - ピペラジニル) プロピル) - 5, 6 - メチレンジオキシ - 1 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - 1 H - インダゾール又はその塩。

・ 5, 6 - ジメトキシ - 2 - [[4, 5 - ジメトキシ - 2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] フェニル] - 1 - メチルインドール又はその塩。

・ 5, 6 - ジメトキシ - 2 - [[4, 5 - メチレンジオキシ - 2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] プロピル] フェニル] - 1 - メチルインドール又はその塩。

・ 1 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - [2 - [[4, 5 - ジメトキシ - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)] フェニル] プロピル] ピペラジン又はその塩。

・ 1 - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 4 - [2 - [[4, 5 - メチレン

ジオキシ-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)フェニル]プロピル]ピペラジン又はその塩。

これらのうちで更に好ましいものとしては以下のものを挙げることができる。

・3-[2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5, 6-ジメトキシ-1-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1H-インダゾール又はその塩。

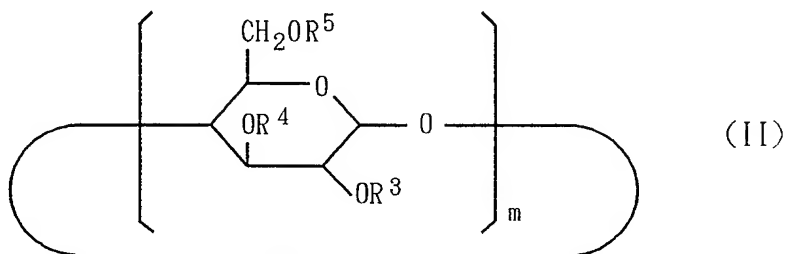
・3-(2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)-5, 6-ジメトキシ-1-(4-イミダゾリルメチル)-1H-インダゾール又はその塩。

塩としては、特に3-(2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)-5, 6-ジメトキシ-1-(4-イミダゾリルメチル)-1H-インダゾール2塩酸塩3.5水和物。

・3-(2-(4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)-5, 6-ジメトキシ-1H-インダゾール又はその塩。

ピペラジン誘導体(I)は、例えば特開平7-97364号公報に記載の方法に従って製造することができる。

また、本発明で用いられる易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、 β -シクロデキストリンよりも水に対する溶解度が大きいものを意味し、例えば式(II)



(式中、 m は6～31の整数を、 R^3 、 R^4 及び R^5 は個々の繰り返し単位中で同一又は異なって、それぞれ水素原子、スルホアルキル基、ヒドロキシアルキル

基、又は糖残基を表す)で表されるものが挙げられる。

mは6～31の整数を示し、6～12が好ましく、6～9がより好ましく、特に7、すなわち β -シクロデキストリン誘導体が好ましい。

また、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち、スルホアルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基を有するものが好ましく、例えばスルホメチル基、スルホエチル基、スルホプロピル基、スルホブチル基等が挙げられ、特にスルホブチル基が好ましい。

ヒドロキシアルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基を有するものが好ましく、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられ、特にヒドロキシプロピル基が好ましい。

糖残基としては、炭素数3～24のもの、特に6～12のものが好ましく、例えばグルコシル、ガラクトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル等が挙げられ、更にマルトシル基が好ましい。

また、式(II)で表される易水溶性シクロデキストリン誘導体において、置換率、すなわち式(II)で表される易水溶性シクロデキストリン誘導体中の R^3 、 R^4 及び R^5 の合計に対する水素原子以外の置換基の割合は、70%以下、特に20～50%であるのが好ましい。

また、易水溶性シクロデキストリンとしては、例えば特表平5-504783号公報(WO 91/11172)、特表平6-511513号公報(WO 94/02518)等に記載のものも好適に使用することができる。

易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、スルホブチルシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、マルトシルシクロデキストリン又はこれらの塩が好ましく、特にスルホブチルー β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン、マルトシルー β -シクロデキストリン又はこれらの塩が好ましい。

更に、これらのうち、置換率70%以下、特に20～50%のスルホブチルー

β -シクロデキストリン若しくはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン又はこれらの塩が好ましく、更に置換率約33%の β -シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩、置換率約23%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンが好ましい。

本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、例えばピペラジン誘導体(I)又はその塩と、易水溶性シクロデキストリン誘導体とを含有する水性溶液を製造することにより得ることができる。ここで、易水溶性シクロデキストリン誘導体は、ピペラジン誘導体(I)又はその塩1モルに対して1モル以上、特に1~10モル用いるのが好ましく。易水溶性シクロデキストリン誘導体の濃度が高いほど、その溶液の系でのピペラジン誘導体(I)の溶解度が高くなる。また、水性溶液の製法は特に制限されず、例えば-5~35℃付近で水又は緩衝液を用いて水性溶液とすればよい。

このようにして得られる本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、このまま、あるいは共存する水を留去させて粉末として、使用することができる。水を留去する方法としては、凍結乾燥、減圧乾燥等が挙げられ、特に凍結乾燥して得られるものが好ましい。

本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、経口又は非経口投与のいずれでも効果を発揮することができるが、非経口投与製剤、特に注射用製剤とするのが好ましい。

本発明の複合体の投与量は患者の症状、年齢、体重、症状の程度に応じて適宜増減してもよい。経口投与の場合、一般的に成人一人一日当りピペラジン誘導体(I)として、1mgから1000mgの範囲の投与量でよく、好ましくは10mgから500mgの範囲であり、これを1回又は数回に分けて投与する。投与剤形としては錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。これらは通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物と共に公知の製剤技術により製造できる。

また非経口投与の場合、成人一人一日当りピペラジン誘導体(I)として、1

mgから500mgの範囲の投与量であり、好ましくは10mgから200mgの投与量を皮下静脈内注入、静脈内注入又は点滴静脈内注入するのが適当である。

本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、優れたカルモジュリン阻害作用を示し、また優れた抗ハイポキシア作用も有している。更に、顕著な中枢抑制作用を示さない用量で各種病態モデルに対して経口、及び非経口投与で優れた有効性を示した（砂ネズミ遅発性神経細胞死阻止作用、抗浮腫作用等）。

従って、本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、カルモジュリンが関与する細胞内カルシウム生理作用抑制剤として、カルモジュリンの過剰な活性化により惹起される各種疾患の治療薬、特に、高血圧症や脳、心、腎などの虚血性疾患（脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作、脳血栓、心筋梗塞、狭心症、心不全、急性腎不全、腎炎等）、そして、アルツハイマー病、パーキンソン病、ビンスワンガー病等の脳領域の疾病、薬物中毒、ガス中毒、外傷性脳疾患及びそれに基づく疾病（自発性低下、鬱状態、記憶障害等）の予防及び治療薬として、更に循環器系疾患治療剤、脳疾患治療剤、脳保護剤として有用性が高い。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

β -シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩（CyDex社製；以下、SBE7- β -CDと略記することもある；使用したSBE7- β -CDの分子量は2162.01で置換率（7/21）約33%）を含有する水溶液（26、40、72mM）2.5mlに過剰の3-〔2-〔4-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-1-ピペラジニル〕エチル〕-5,6-ジメトキシ-1-（4-イミダゾリルメチル）-1H-インダゾール・2HCl・3.5H₂O（以下、化合物（1）と略記することもある；分子量631.0）400mgを添

加し、25℃の水浴中で7日間放置した。放置中、1日1回15分間、超音波処理を行い、更に2分間攪拌を行い、1、5、7日目にはpHを塩酸を用いて4.0に調整した。7日目のpH調整後に全量を5ml（それぞれSBE7- β -CD濃度として15、20、30mM）に調整した。6日後、遠心分離を行って上澄み液を採取し、0.22 μ mのフィルターで濾過した液中の化合物（1）の濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法で下記の測定条件下定量した。更に水への溶解度をHPLC法で同様に定量した。その結果を表1に示す。

（高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定条件）

カラム：Intersil ODS-2

移動相：50mMリン酸塩緩衝液（pH5.5）／アセトニトリル（1：1）

カラム温度：40℃

流速：1.0ml/min

波長：210nm

表 1

	上澄み液中の化合物(1)の濃度
SBE7- β -CD 13mM	19.0mM
SBE7- β -CD 20mM	25.6mM
SBE7- β -CD 36mM	56.7mM
化合物(1)のみ	14.6mM

表1の結果より、SBE7- β -CDを添加して複合体を形成させ、更にその濃度が高いほど、化合物（1）の溶解度が向上することが認められた。

なお、複合体の形成は、コットン効果の観察により確認した。すなわち、化合物（1）単独の溶液のCD（circular dichroism、円偏光二色性）スペクトルは、単純曲線を示すが、これにシクロデキストリンを添加した溶液では245nm付近に負のコットン効果が確認された。コットン効果はゲスト分子がシクロデキストリン空洞に包接されている時のみ確認されることが知られている（「施光分散

その有機化学への応用」CARL D JERASSI 著、中西香爾・山崎二葉訳（東京化学同人）等）。従って化合物（１）がシクロデキストリンに包接され、複合体を形成していることが認められた。

実施例 2

各濃度のSBE 7- β -CD又はヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン（日本食品加工社製；以下、HP- β -CDと略記することもある；使用したHP- β -CDの分子量は1413で置換率（4.8/21）約23％）と、化合物（１）0.6mM（完全に溶血する濃度）を含有する10mM等張リン酸緩衝液（pH6.0）2mlに、5％赤血球懸濁液0.2mlを添加し、37℃で30分保温した。遠心分離後（1000×g、5分間）、上清のオキシヘモグロビン及びメトヘモグロビン量を588nmにおける吸光度で測定し、化合物（１）の溶血活性を調べた。その結果を図1に示す。

その結果、SBE 7- β -CD又はHP- β -CDを添加して複合体を形成させ、更にその濃度が高いほど、化合物（１）の溶血活性が抑制された。

実施例 3

表2に示す組成の水溶液を調製し、ラット背部皮下に投与し、投与後30分後に0.5％エバンスブルー溶液を静脈内投与し、その30分後に皮内の色素漏出部面積を測定し、血管透過性を検討した。

その結果、図2に示すように、SBE 7- β -CDを添加して複合体を形成させることにより血管透過性が抑制された。

表 2

化合物(1)濃度	SBE7- β -CD 濃度*		
	none (5.74)	1mM	2mM (5.73)
0mg/mL	none (5.74)	1mM	2mM (5.73)
0.125mg/mL (0.25mM)	none (5.55)	1mM	2mM
0.25mg/mL (0.51mM)	none (5.39)	1mM	2mM (5.55)
0.5mg/mL (1.01mM)	none (5.27)	1mM	2mM

*: () には、pHを示す。

実施例 4

表 3 に示す組成の溶液を調製し、10 ml ずつ無色のアンプルに充填した。ここで、溶液の調製は、まず化合物 (1) 2.55 g を 700 ml の注射用水に溶解し、他方 SBE7- β -CD 18.04 g を 200 ml の注射用水に溶解し、これらの溶液を混合し、pH を調整した後、注射用水で全量を 1 l とすることにより行った。

得られたアンプルを、2500 lux の光虐待条件下、20 日間保存した後のそれぞれの化合物 (1) の含量を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により実施例 1 と同様の測定条件下で定量した。

結果を、化合物 (1) の残存率として、表 3 に併せて示す。

表 3

成分（1 アンプル中）	溶液 A	溶液 B
化合物(1)	25.5mg ^{*1}	25.5mg ^{*1}
SBE7- β -CyD	172.8mg ^{*2}	—
塩酸	適量 ^{*3}	—
注射用水	全量10ml	全量10ml
化合物(1)の残存率	100.5%	91.0%

*1:遊離体無水物として20.0mg(4mM)

*2: 8 mMに相当

*3: pH4.0に調整

表3の結果より、本発明の複合体は、光安定性に優れたものであった。

実施例5

実施例4で調製した溶液A及びBについて、化合物(1)の濃度が20 μ g/mlとなるように、輸液EL-1号（森下ルセル社製）を用いて希釈した。この液を輸液セットの点滴チューブ（ポリ塩化ビニル製）内に充填し、25℃遮光、2時間保存した。保存後の希釈液の化合物(1)含量を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により実施例1と同様の測定条件下で定量した。

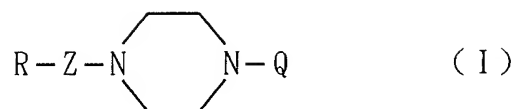
その結果、化合物(1)の回収率は、溶液Aが102%、溶液Bが87%であり、本発明の複合体は、輸液セットへの吸着が改善されていた。

産業上の利用可能性

本発明のピペラジン類-シクロデキストリン複合体は、ピペラジン誘導体(I)単独の場合に比べ、溶解度が著しく向上した。また、溶血活性、血管透過性が抑制され、局所刺激性が低減された。更に、光安定性にも優れ、収容容器への吸着も低減された。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



〔式中、Qは、

- (1) アリール基、
- (2) 複素環基、
- (3) ジアリールメチル基、
- (4) アリール基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基、
- (5) 炭素数1から8のアルキル基、又は、
- (6) 炭素数3から8のシクロアルキル基を表すが、ここで、アリール基、複素環基、そしてジアリールメチル基及びアラルキル基中のアリール基は、
 - 1) 炭素数1から6のアルキル基、
 - 2) 炭素数1から6のアルコキシル基、
 - 3) トリフルオロメチル基及び2, 2, 2-トリフルオロエチル基、
 - 4) トリフルオロメトキシル基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、
 - 5) 炭素数1から6のアルキルチオ基、
 - 6) 炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、
 - 7) 炭素数1から6のアルキルスルホニル基、
 - 8) 炭素数1から6のアルキル基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、
 - 9) 炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、
 - 10) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、

- 11) アミノ基、
- 12) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、
- 13) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基、
- 14) 水酸基、
- 15) ハロゲン原子、
- 16) 炭素数 2 から 6 のパーフルオロアルキル基、
- 17) シアノ基、
- 18) ニトロ基、
- 19) カルボキシ基、
- 20) 炭素数 1 から 6 のアルコキシ基と、カルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、
- 21) テトラゾリル基、
- 22) スルファモイル基、
- 23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基、
- 24) モルホリノスルホニル基、
- 25) ピペラジノスルホニル基、
- 26) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-アルキルピペラジノスルホニル基、
- 27) 各々が独立に炭素数 1 から 6 のアルキル基であるジアルキルアミノ基を有する 4-(ジアルキルアミノ)ピペリジノ基、
- 28) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を有する 4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基、及び、
- 29) 4-アミノピペリジノ基、からなる群の置換基から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい。

Rは、

- (i) 二環性の含窒素複素環基、又は、
- (ii) フェニル基を表すが、ここで、該含窒素複素環基は、6 員環と 5 員環が縮

合した構造であって、窒素原子は5員環部分に存在してその数は1又は2であり、この窒素原子を有する環は芳香環であっても、また飽和環であってもよく、窒素原子を含む環が飽和されている場合にはケトン部分を含んでいてもよい。また、

(i) の二環性複素環基の5員環部分及び(ii) のフェニル基は、

(a a) 炭素数1から6のアルキル基、

(a b) 置換基を有していてもよいフェニル基、

(a c) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジル基、

(a d) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイル基、

(a e) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンジルカルボニル基、

(a f) フェニル基部分に置換基を有していてもよいベンゾイルメチル基、

(a g) フェニル基部分に置換基を有していてもよい α -ヒドロキシベンジル基、

(a h) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基（ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。）、

(a i) 異原子として窒素原子1個と、第2の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基（ここで、第2の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。）、

(a j) 異原子として窒素原子2個と、第3の異原子として、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基（ここで、第3の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子もしくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又は含窒素複素環基若しくはフェニル基との結合部分となる。）、

(a k) 窒素原子1個又は2個を含み、置換基を有していてもよい6員環の芳香

族複素環基、

(a l) 異原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基(ここで、異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子又は炭素数1から6のアルキル基を有する。)、

(a m) 異原子として窒素原子1個と、第2の異原子として、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基(ここで、第2の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。)、

(a n) 異原子として窒素原子2個と、第3の異原子として、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含み、置換基を有していてもよい5員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基(ここで、第3の異原子が窒素原子の場合にこの窒素原子は、水素原子若しくは炭素数1から6のアルキル基を有するか又はアルキレン基との結合部分となる。)、

(a o) 窒素原子1個又は2個を含み、置換基を有していてもよい6員環の芳香族複素環基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される複素環置換アルキル基、

(a p) 水酸基1個を有する炭素数2から3のアルキレン基と、置換基を有していてもよいフェニル基とから構成されるフェニルヒドロキシアルキル基、

(a q) 2-フェニルエチニル基(このフェニル基は置換基を有していてもよい。)、

(a r) テトラゾリル基、

(a s) モルホリノ基、

(a t) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、

(a u) テトラゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるテ

トラゾリルアルキル基（ここでアルキレン基はテトラゾリル基の炭素原子又は窒素原子において結合している。）、

（a v）モルホリノ基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるモルホリノアルキル基、

（a w）4-アルコキシカルボニルシクロヘキシル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1～6のものである。）、

（a x）アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1から6のものである。）、

（a y）アルコキシカルボニル基（ここで、アルコキシル基は炭素数1から6のものである。）と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基、

（a z）1-アルキルインドール-2-イル基（ここでアルキル基は炭素数1から6のもので、インドールは更に置換基を有していてもよい。）、

（b a）ピロリドン-1-イル基、

（b b）2-グアニジノチアゾリル基、

（b c）2-グアニジノチアゾリル基と、炭素数1から3のアルキレン基とから構成される（2-グアニジノチアゾリル）-アルキル基、

（b d）置換基を有していてもよい1, 4-ジヒドロピリジル基、

（b e）炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノ基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-アルキルピペラジノアルキル基、

（b f）4-（モルホリノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-（モルホリノスルホニル）フェニルアルキル基、

（b g）4-（ピペラジノスルホニル）フェニル基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される4-（ピペラジノスルホニル）フェニルアルキル基、

（b h）炭素数1から6のアルキル基を有する4-（4-アルキルピペラジノス

ルホニル) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される 4 - (ピペラジノスルホニル) フェニルアルキル基、

(b i) 炭素数 2 から 7 のアルコキシカルボニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成されるアルコキシカルボニルアルキル基、

(b j) カルボキシ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成されるカルボキシアルキル基、

(b k) 炭素数 1 から 6 のアルキル基 2 個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4 - ジアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4 - (4 - ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される [4 - (4 - ジアルキルアミノピペリジノ) フェニル] アルキル基、

(b l) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4 - モノアルキルアミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4 - (4 - モノアルキルアミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される 4 - (4 - モノアルキルアミノピペリジノ) フェニルアルキル基、

(b m) 4 - アミノピペリジノ基がフェニル基の 4 位に結合した 4 - (4 - アミノピペリジノ) フェニル基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される [4 - (4 - アミノピペリジノ) フェニル] アルキル基、

(b n) 炭素数 1 から 6 のアルキル基 2 個を含有するジアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4 - ジアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4 - ジアルキルアミノピペリジノ) アルキル基、

(b o) 炭素数 1 から 6 のアルキル基を含有するモノアルキルアミノ基をピペリジンの 4 位に有する 4 - モノアルキルアミノピペリジノ基と、炭素数 1 から 6 のアルキレン基とから構成される (4 - モノアルキルアミノピペリジノ) アルキル基、

(b p) 4-アミノピペリジノ基と、炭素数1から6のアルキレン基とから構成される(4-アミノピペリジノ)アルキル基、及び、

(b q) 水素原子、からなる群の置換基から選ばれる置換基Gによって置換されている。ここで、(a a)から(a p)で示される置換基群の置換基に関して置換基を有していてもよいとは、

- 1) 炭素数1から6のアルキル基、
- 2) 炭素数1から6のアルコキシル基、
- 3) トリフルオロメチル基及び2, 2, 2-トリフルオロエチル基、
- 4) トリフルオロメトキシル基及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、
- 5) 炭素数1から6のアルキルチオ基、
- 6) 炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、
- 7) 炭素数1から6のアルキルスルホニル基、
- 8) 炭素数1から6のアルキル基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、
- 9) 炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、
- 10) 炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、
- 11) アミノ基、
- 12) 炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、
- 13) 各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基、
- 14) 水酸基、
- 15) ハロゲン原子、
- 16) 炭素数2から6のパーフルオロアルキル基、
- 17) シアノ基、
- 18) ニトロ基、
- 19) カルボキシル基、
- 20) 炭素数1から6のアルコキシル基と、カルボニル基とから構成されるアルコ

キシカルボニル基、

21) テトラゾリル基、

22) スルファモイル基、

23) メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基及びプロピレンジオキシ基、

24) モルホリノスルホニル基、

25) ピペラジノスルホニル基、

26) 炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基、

27) 各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基を有する4-(ジアルキルアミノ)ピペリジノ基、

28) 炭素数1から6のアルキル基を有する4-(モノアルキルアミノ)ピペリジノ基、及び、

29) 4-アミノピペリジノ基、からなる群の置換基から選ばれる1以上の置換基を有する場合をいう。

また、(i)の二環性複素環基の6員環部分又は(ii)のフェニル基は、1個又は複数個の炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、トリフルオロメトキシル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシル基、炭素数1から6のアルキルチオ基、炭素数1から6のアルキルスルフィニル基、炭素数1から6のアルキルスルホニル基、炭素数1から6のアルキレン基と、カルボニル基とから構成されるアルカノイル基、炭素数2から7のアルカノイルオキシ基、炭素数2から7のアルカノイルアミノ基、アミノ基、炭素数1から6のアルキル基を有するモノアルキルアミノ基、各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基、水酸基、ハロゲン原子、炭素数2から6のパーフルオロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、炭素数1から6のアルコキシル基とカルボニル基とから構成されるアルコキシカルボニル基、テトラゾリル基、スルファモイル基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、モルホリノスルホニル基、ピ

ペラジノスルホニル基、炭素数1から6のアルキル基を有する4-アルキルピペラジノスルホニル基、各々が独立に炭素数1から6のアルキル基であるジアルキルアミノ基を4位に有する4-ジアルキルアミノピペリジノ基、炭素数1から6のアルキル基を有する4-モノアルキルアミノピペリジノ基、又は、4-アミノピペリジノ基を有していてもよい。

Zは、

- (1) 炭素数1から3のアルキレン基、
- (2) 炭素数2から4のアルケニレン基、
- (3) 水酸基1個を有する炭素数1から3のアルキレン基、
- (4) カルボニル原子団、
- (5) 炭素鎖の一端又は中間にカルボニル原子団1個を含む炭素数1から2のアルキレン基、又は、
- (6) オキザリル基、を表す。]

で表されるピペラジン誘導体又はその塩と、易水溶性シクロデキストリン誘導体とのピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

2. ピペラジン誘導体が、3-[2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5,6-ジメトキシ-1-(4-イミダゾリルメチル)-1H-インダゾール又はその塩である請求項1記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

3. ピペラジン誘導体として、3-[2-[4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5,6-ジメトキシ-1-(4-イミダゾリルメチル)-1H-インダゾール2塩酸塩3,5水和物を用いて得られるものである請求項2記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

4. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、スルホブチルシクロデキストリン又はその塩である請求項1～3のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

5. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、スルホブチルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1～4のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

6. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率70%以下のスルホブチルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1～5のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

7. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率20～50%のスルホブチルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1～6のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

8. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率約33%の β -シクロデキストリンスルホブチルエーテルナトリウム塩である請求項1～7のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

9. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン又はその塩である請求項1～3のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

10. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1、2、3又は9記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

11. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率70%以下のヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1、2、3又は10記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

12. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率20～50%のヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1、2、3又は11記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

13. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、置換率約23%のヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1、2、3又は12記

載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

14. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、マルトシルシクロデキストリン又はその塩である請求項1～3のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

15. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が、マルトシル- β -シクロデキストリン又はその塩である請求項1、2、3又は14のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体。

16. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を含有する注射用製剤。

17. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を含有する水性溶液を凍結乾燥して得られる注射用製剤。

18. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を有効成分とする循環器系疾患治療剤。

19. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を有効成分とする脳疾患治療剤。

20. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を有効成分とする脳保護剤。

21. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体の医薬としての使用。

22. 医薬が、循環器系疾患又は脳疾患の治療用薬である請求項21記載の使用。

23. 請求項1～15のいずれか1項記載のピペラジン類-シクロデキストリン複合体を投与することを特徴とする循環器系疾患及び脳疾患の処置方法。

図 1

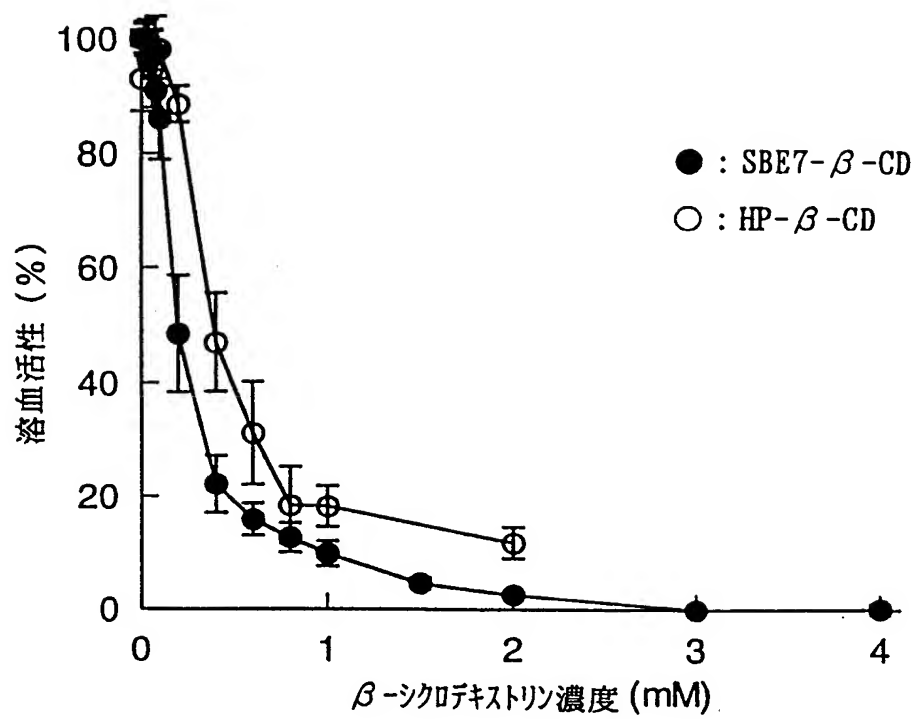
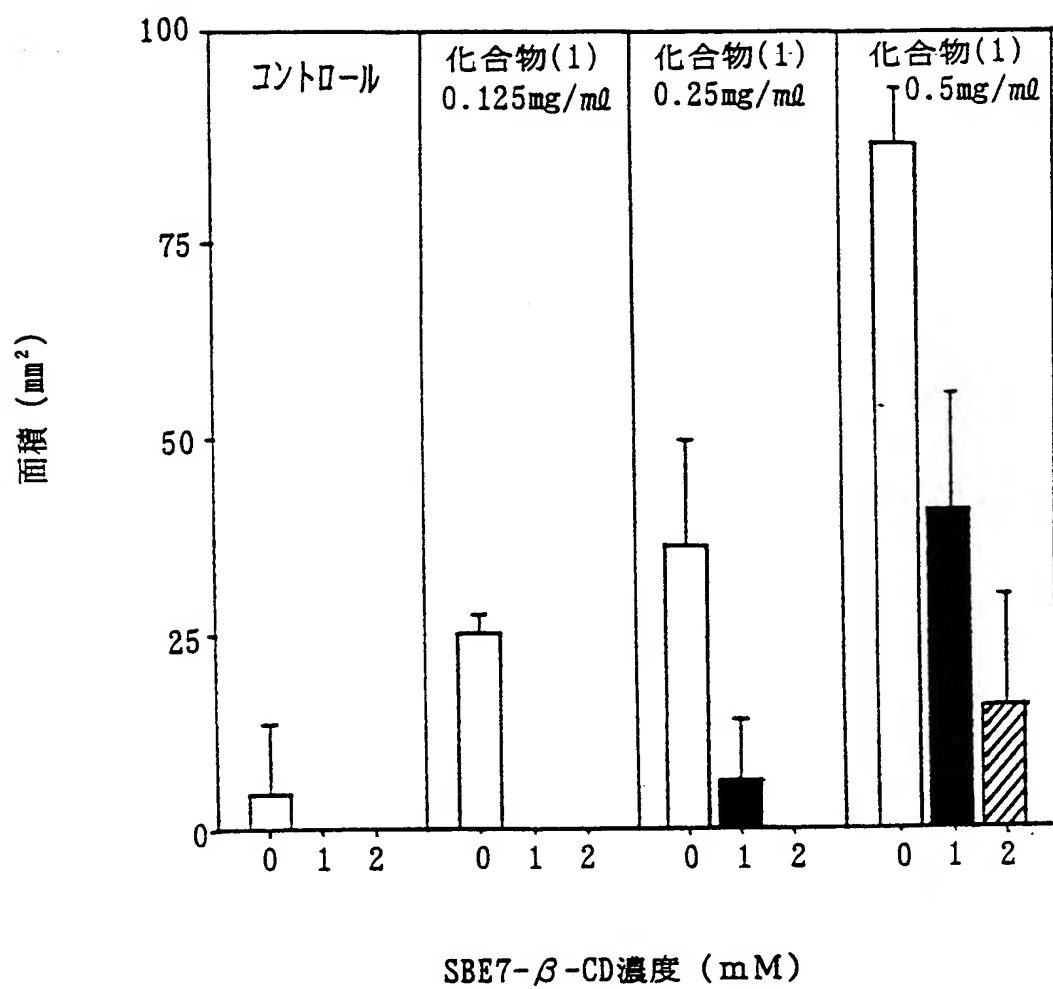


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C08B37/16, A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C08B37/16, A61K47/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-153860, A (Nissei Kosan K.K.), 3 June, 1994 (03. 06. 94) (Family: none)	1-22
A	JP, 6-40890, A (NOF Corp.), 15 February, 1994 (15. 02. 94) (Family: none)	1-22
A	JP, 7-97364, A (Daiichi Pharmaceutical Co.,Ltd.), 11 April, 1995 (11. 04. 95) (Family: none)	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
8 January, 1999 (08. 01. 99)

Date of mailing of the international search report
19 January, 1999 (19. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04896

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 23 pertains substantially to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT,

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04896

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o C08B37/16, A61K47/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o C08B37/16, A61K47/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 6-153860, A (日成興産株式会社), 3.6月.1994 (03.06.94)、(ファミリーなし)	1-22
A	J P, 6-40890, A (日本油脂株式会社), 15.2月.1994 (15.02.94)、(ファミリーなし)	1-22
A	J P, 7-97364, A (第一製薬株式会社), 11.4月.1995 (11.04.95)、(ファミリーなし)	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.01.99

国際調査報告の発送日

19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘實 謙二

4C

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲23は、実質的に治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。